

S/Ref: MdH/PC/BA-H.9441 Cas 23-23a-0/642 .
N/Ref: O. G. 16.411.-MI



352650

10/11

PATENTE DE INVENCION

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

S o b r e :

" PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 4-ANILINO-PIRIDINAS N-SUSTI-
TUIDAS "

- - - - -

Solicitante: La Sociedad Anónima francesa: LABORATOIRES TO-
RAUDE, domiciliada en 2, Place de la Sorbonne,
PARIS, Francia.

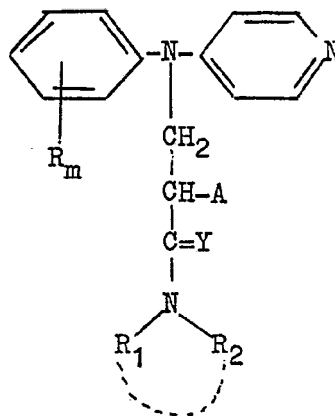
- - - - -

Inventores: Don Jean-Louis DELARUE, y
Don Albert DEBARGE.

- - - - -



La presente invención se refiere a nuevas 4-anilino-
piridinas de fórmula:



(I)

- en la que: R representa un átomo de hidrógeno, de halógeno,
5. en particular el cloro, un radical alquilo inferior preferen-
temente de C₁ a C₄, un grupo trifluorometilo, un grupo nitro,
amino primario, secundario o terciario, un grupo acilo infe-
rior preferentemente de C₁ a C₄, un grupo carboxi, carbalco-
xi, carboxamida y nitrilo;
10. m es un número entero comprendido entre el 1 y el
3 y representa el número de sustituyentes R que pueden ocupar,
sobre los vértices del núcleo fenilo, las posiciones orto, me-
ta y para;
- A representa un átomo de hidrógeno o un grupo meti-
15. lo, o
Y un átomo de oxígeno o dos átomos de hidrógeno;
R₁ representa un radical alquilo en C₁ a C₄;
R₂ representa un radical alquilo en C₁ a C₄, idénti-
co a R₁ o diferente, un radical heterociclo-metilo, prefe-
20. rentemente alfa-furil-metilo; R₁ y R₂ considerados juntos

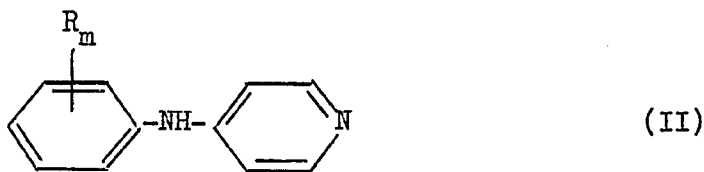


pueden formar, con el átomo de nitrógeno con el que están ligados, un heterociclo de 5 ó 6 anillos que puede contener otro heteroátomo tal como el oxígeno o el nitrógeno, siendo preferentemente este heterociclo el grupo morfolino, sustituido o sin sustituir.

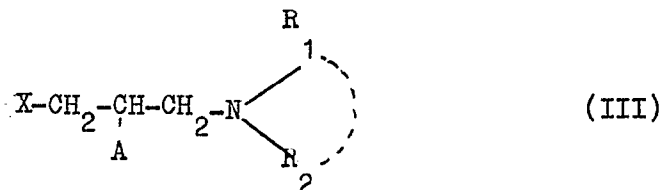
La invención se refiere igualmente a las sales de adición de ácidos de las bases de fórmula (I) antes citada, principalmente con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Se refiere por otra parte al procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), y a las nuevas composiciones farmacéuticas que los contienen, principalmente a título de agentes activos sobre el sistema nervioso central.

Se preparan los compuestos de fórmula (I), en la que Y representa 2 átomos de hidrógeno, haciendo reaccionar, en un medio de dimetilformamida y en presencia de amiduro de sodio, una 4-anilino-piridina de la siguiente fórmula:



en la que R y m tienen el significado especificado más arriba con una omega-halógeno-alquilamina de fórmula:



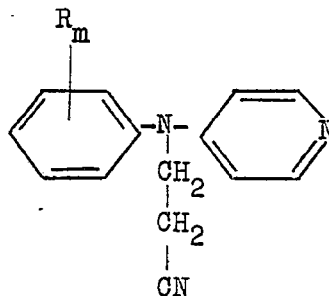
en la que X es preferentemente un átomo de cloro; R₁ y R₂ y



A están definidos como antes. El producto de la reacción se destila normalmente a presión reducida y se obtiene en estado cristalizado bajo forma de una sal, por combinación con un ácido orgánico.

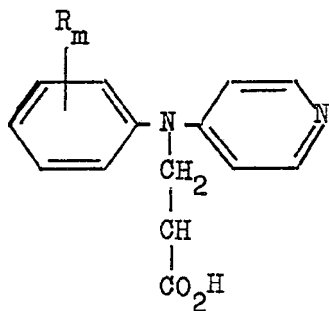
5. Se prepara, por otro lado, los compuestos de fórmula (I) en la que Y representa un átomo de oxígeno por un procedimiento que comprende tres etapas, partiendo igualmente de la 4-anilino-piridina de fórmula (II) antes mencionada.

10. En una primera etapa, se condensa una 4-anilino-piridina de fórmula (II) antes citada, con el acrilonitrilo para obtener el nitrilo de fórmula:



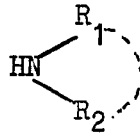
(en la que R y m están definidos como se ha indicado anteriormente).

15. Luego, se somete el compuesto de fórmula IV a una hidrólisis para transformar la función nitrilo en función ácido carboxílico y obtener el ácido de fórmula:





Por último, se condensa este último compuesto con una amina de fórmula:



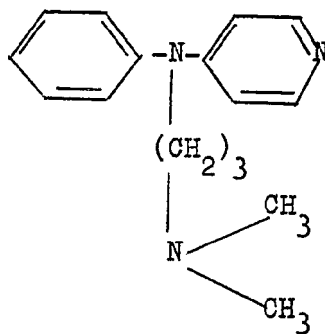
(VI)

5. en la que R_1 y R_2 están definidos como se ha indicado anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula I en la que Y representa 1 átomo de oxígeno.

Los ejemplos que siguen se indican a título ilustrativo sin ninguna limitación del marco ni del espíritu de la presente invención.

10. EJEMPLO 1

N^1 -[3'-(N^2, N^2 -dimetil-amino)-propil]- N^1 -[fenil]-4-amino-piridina



15. En un matraz con tres cuellos de 250 cm³ equipado con una agitación mecánica, con un refrigerante provisto de un protector de humedad, se introduce 5,6 gr. de anilino-4-piridina (1/30 M) en 80 cm³ de dimetilformamida anhidra. Se entibia hasta obtener una solución clara. Se introduce entonces de una vez 1,7 gr. de amiduro de sodio (1/30 M + 30%) y
20. se deja a temperatura ambiente durante una hora). Se añade seguidamente 4,8 gr. de 1-cloro-3-dimetilamino-propano (1/30 M + 20%). Después de ocho horas a temperatura ambien-



te, se caliente a 50°C durante 24 horas. Se filtra secándola sobre papel para eliminar el cloruro de sodio formado y el exceso de amiduro. Se concentra la solución clara de dimetilformamida y se recupera el residuo por cuatro volúmenes de éter. La solución etérea se dispone algún tiempo en el refrigerador a 0°C. Se separa un producto insoluble constituido en su mayor parte por el producto de partida. Se filtra la solución etérea y se concentra. El aceite residual se destila por vacío de bomba. Punto de ebullición:

5. 190°C, presión: 0,05 mm. de mercurio.

Se aísla el producto bajo forma de disalicilato,
Punto de fusión: 144°C, recristalizado en el isopropanol.

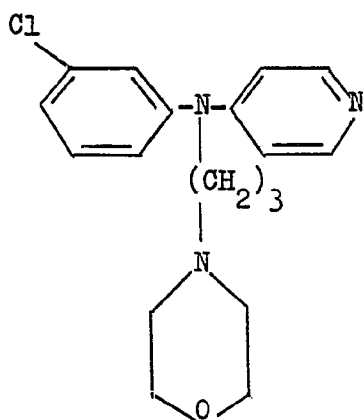
Análisis: $C_{30}H_{33}N_3O_6$ (PM = 531,618)

15.	C%	H%	N%	O%
Teoría:	67,92	6,24	7,90	18,06
Hallado:	67,79	6,24	7,79	18,23

EJEMPLO 2

N¹-[3'-(N-morfolino)-propil]-N¹-[meta-cloro-fenil]-4-amino-piridina.

20. amino-piridina.





de un modo similar al ejemplo 1, se hace reaccionar 14 gr. de 4-(meta-cloro-anilino)-piridina (1/15 M) en 80 cm³ de dimetilformamida anhidra con 3,4 gr. de amiduro de sodio (1/15 M + 30%) y 13 gr. de 1-cloro-3-morfolino-propano (1/15 M + 20%). Se deja 8 horas a temperatura ambiente y 24 horas al baño de María a 70°-80°C; después del tratamiento y de la destilación, se obtiene 17 gr. de un aceite que pasa a 220°-230°C bajo 0,05 mm. de Hg. Rendimiento 77%.

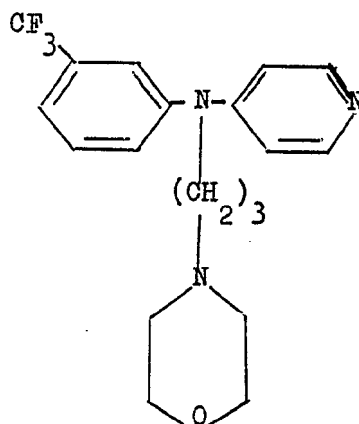
10. Se aísla el producto bajo forma de disalicilato. Punto de fusión = 133°C recristalizado en el acetato de etilo

C₃₂H₃₄N₃Cl₇ (PM 608,103)

	C%	H%	N%	Cl%	O%
Teoría:	63,20	5,63	6,91	5,83	18,41
Hallado:	63,05	5,45	6,82	5,85	18,45

EJEMPLO 3

15. N¹-[3'-(N-morfolino)-propil]-N¹-[meta-trifluorometil-fenil]-4-amino-piridina.



En un matraz con tres tubos de 250 cm³, equipado con un agitador mecánico y con un refrigerante provisto de un regulador de humedad, se introduce 23 gr. de 4-(metatri-



- fluorometilanilino)-piridina (1/10 mol) en 120 cm³ de dimetilformamida anhidra. Se obtiene una solución clara a temperatura ambiente. Se introduce entonces en una vez 5 gr. de almiduro de sodio (exceso 30%) y se deja a temperatura ambiente durante 3 horas con agitación. Se añade seguidamente 19,5 gr. de 1-cloro-3-morfolino-propano (1/10 mol + 20% de exceso). Después de 8 horas a temperatura ambiente, se deja girar durante 32 horas a 60°C. Se seca el precipitado de cloruro de sodio. Se concentra la dimetilformamida hasta la obtención de un aceite de consistencia similar al jarabe. Se recupera con 4 volúmenes de éter, se decanta la solución y se dispone durante 24 horas en el refrigerador. Se seca un residuo compuesto en su mayor parte de 4-anilino-piridina de partida. La solución etérea se concentra, se destila el aceite residual por vacío de 0,01 mm. de Hg, y se toma la fracción de núcleo que pasa entre 220-250°C. Peso: 20 gr. (Rendimiento: 55%).

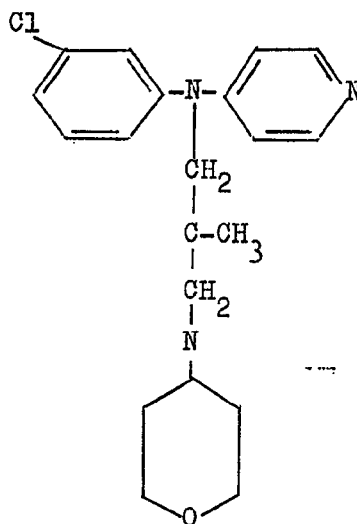
- El disalicilato N¹-[3'-(N-morfolino)-propil]-N¹-[meta-trifluoro-metil-fenil]-4-amino-piridina se recristaliza en el isopropanol. Punto de fusión 128°C.

Análisis C₃₃H₃₄N₃F₃O₇ : 641,656

	C %	H %	N %	F %
Teoría:	61,77	5,34	6,55	8,88
Hallado:	61,72	5,42	6,74	8,75

25. EJEMPLO 4

N¹-[2'-metil-3'-(N-morfolino)-propil]-N¹-(meta-cloro-fenil)-4-amino-piridina.



De un modo semejante al ejemplo anterior, se hace reaccionar 20,5 gr. de 4-(meta-cloro-anilino)-piridina (1/10 mol) en 120 cm³ de dimetilformamida anhidra con 5 gr. de amido de sodio (1/10 mol + 30% de exceso) y 21,5 gr. de 1-cloro-2-metil-3-morfolino-propano (1/10 mol + 20%). Se deja reaccionar en las mismas condiciones de temperatura y tiempo. Después del tratamiento y destilación, se obtiene 17 gr. de un aceite que pasa a 220-230°C bajo 0,05 mm. de Hg.
Rendimiento 50%.

10. Dimaleato cristalizado en la acetona: Punto de fusión 63°C.
Análisis: C₂₇H₃₂N₃ClO₉ = 578,037

	C %	H %	N %	Cl %	O %
Teoría:	56,10	5,58	7,27	6,13	24,91
Hallado:	55,94	5,61	6,93	5,74	24,31

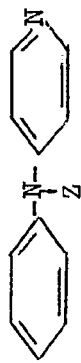
15. De un modo semejante al de los ejemplos 1 a 4 antes citados, se ha preparado los compuestos de los ejemplos 5 a 43 indicados en las tablas I a X, donde estan repartidos en cada tabla según la sustitución particular del núcleo fenilo de su estructura; la cadena fijada al átomo de nitrógeno del



10.

grupo anilino designa los diversos compuestos de una misma tabla. Cada tabla lleva además la mención de la sal aislada con sus constantes, punto de fusión y análisis.

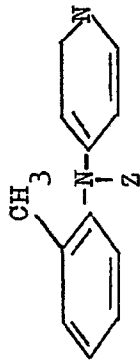
TABLA I



Z	Nº de Ejemplo	Sal	F de la Sal °C	Teoría %	Hallado %
$\begin{matrix} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$	5	Fumarato	108	C: 57,24 H: 5,72 N: 7,70 O: 29,32	57,11 6,24 7,97 27,73
$\begin{matrix} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{10} \end{matrix}$	6	Salicilato	155	C: 69,33 H: 6,52 N: 7,35 O: 16,79	69,45 6,65 7,46 16,94
$\begin{matrix} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_8\text{O} \end{matrix}$	7	Salicilato	132	C: 67 H: 6,15 N: 7,32 O: 19,52	66,83 6,18 7,25 19,94
$\begin{matrix} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_4\text{H}_6 \end{matrix}$	8	Salicilato	140	C: 68,92 H: 6,32 N: 7,53 O: 17,21	68,81 6,31 7,34 17,47



TABLA II

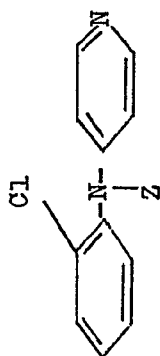


Z	Nº de Ejemplo	Sal	F de la Sal gC	Teoría %	Análisis Hallado %
$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{---CH---CH---N} \\ \quad \quad \\ 2 \quad 2 \quad 2 \end{array}$	9	Salicilato	165	C: 69,30 H: 6,76 N: 8,81 O: 15,10	69,22 6,56 8,74 15,31
$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{---CH---CH---N} \\ \quad \quad \\ 2 \quad 2 \quad 2 \end{array}$	10	Salicilato	159	C: 69,72 H: 6,71 N: 7,17 O: 16,39	69,84 6,81 7,12 16,42
$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{---CH---CH---N} \\ \quad \quad \\ 2 \quad 2 \quad 2 \end{array}$	11	Salicilato	140	C: 67,44 H: 6,34 N: 7,15 O: 19,05	67,39 6,29 7,06 19,70
$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{---CH---CH---N} \\ \quad \quad \\ 2 \quad 2 \quad 2 \end{array}$	12	Salicilato	105	C: 69,33 H: 6,52 N: 7,35 O: 16,79	69,50 6,74 7,55 16,72
$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{---CH---CH---N} \\ \quad \quad \\ 2 \quad 2 \quad 2 \end{array}$	13	Salicilato	123	C: 69,08 H: 6,85 N: 7,32 O: 16,73	69,04 7 7,44 16,69

10



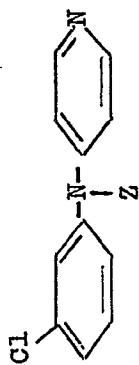
TABLA V



Z	Nº de Ejemplo	Sal	F de la Sal eC	Teoría %	Análisis Hallado %
$\begin{matrix} \text{CH} & - & \text{CH} & - & \text{CH} & - & \text{N} \\ 2 & & 2 & & 2 & & \end{matrix}$	22	salicilato	145	C: 63,66 H: 5,70 N: 7,42 Cl: 6,26 O: 16,96	63,56 5,91 7,37 6,10 16,82
$\begin{matrix} \text{CH} & - & \text{CH} & - & \text{N} \\ 2 & & 2 & & \end{matrix}$	23	salicilato	164	C: 65,39 H: 5,98 N: 6,93 Cl: 5,84 O: 15,83	65,49 5,93 6,84 5,74 16,08
$\begin{matrix} \text{CH} & - & \text{CH} & - & \text{N} \\ 2 & & 2 & & \end{matrix}$	24	salicilato	118	C: 63,20 H: 5,63 N: 6,91 Cl: 5,83 O: 18,41	63,27 5,80 7,03 5,70 18,44
$\begin{matrix} \text{CH} & - & \text{CH} & - & \text{N} \\ 2 & & 2 & & \end{matrix}$	25	salicilato	140	C: 64,91 H: 5,78 N: 7,09 Cl: 5,98 O: 16,21	65,03 5,94 7,08 5,85 16,19



TABLA VI

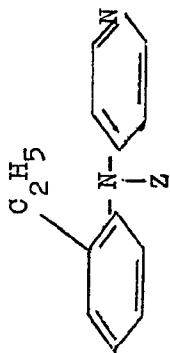


Z	Nº de Ejemplo	Sal	F de la Sal %C	Análisis	
				Teoría %	Hallado %
$\begin{matrix} \text{CH} & - & \text{CH} & - & \text{CH} & - & \text{N} & - & \text{CH} & - & \text{CH} \\ 2 & & 2 & & 2 & & 2 & & 2 & & 3 \\ & & & & & & & & & & \text{OH} \\ & & & & & & & & & & \\ & & & & & & & & & & \text{CH} \\ & & & & & & & & & & \\ & & & & & & & & & & \text{CH} \\ & & & & & & & & & & 3 \end{matrix}$	26	Salicilato	156	C: 63,66 H: 5,70 N: 7,42 Cl: 6,22 O: 16,96	63,77 5,80 7,25 6,22 17,13
$\begin{matrix} \text{CH} & - & \text{CH} & - & \text{N} & - & \text{CH} & - & \text{CH} \\ 2 & & 2 & & 2 & & 2 & & 2 \end{matrix}$	27	Salicilato	152	C: 65,39 H: 5,98 N: 6,93 Cl: 5,84 O: 15,83	65,23 5,96 6,72 5,74 16,04
$\begin{matrix} \text{CH} & - & \text{CH} & - & \text{N} & - & \text{CH} & - & \text{CH} \\ 2 & & 2 & & 2 & & 2 & & 2 \end{matrix}$	28	Maleato	135	C: 53,71 H: 5,38 N: 8,08 Cl: 5,11 O: 27,70	53,86 5,48 7,92 4,97 27,52
$\begin{matrix} \text{CH} & - & \text{CH} & - & \text{N} & - & \text{CH} & - & \text{CH} \\ 2 & & 2 & & 2 & & 2 & & 2 \\ & & & & & & & & \\ & & & & & & & & \text{CH}_3 \\ & & & & & & & & \\ & & & & & & & & \text{O} \\ & & & & & & & & \\ & & & & & & & & \text{CH}_3 \end{matrix}$	29	Salicilato	144	C: 65,67 H: 6,69 N: 8,20 Cl: 6,92 O: 12,49	65,60 6,76 8,06 6,74 12,60
$\begin{matrix} \text{CH} & - & \text{CH} & - & \text{N} & - & \text{CH} & - & \text{CH} \\ 2 & & 2 & & 2 & & 2 & & 2 \\ & & & & & & & & \\ & & & & & & & & \text{CH}_3 \\ & & & & & & & & \\ & & & & & & & & \text{O} \\ & & & & & & & & \\ & & & & & & & & \text{CH}_3 \end{matrix}$	30	Salicilato	114	C: 64,19 H: 6,02 N: 6,60 Cl: 5,57 O: 17,60	64,08 6,54 5,48 4,74 19,24
$\begin{matrix} \text{CH} & - & \text{CH} & - & \text{N} & - & \text{CH} & - & \text{CH} \\ 2 & & 2 & & 2 & & 2 & & 2 \\ & & & & & & & & \\ & & & & & & & & \text{CH}_3 \\ & & & & & & & & \\ & & & & & & & & \text{O} \\ & & & & & & & & \\ & & & & & & & & \text{CH}_3 \end{matrix}$	31	Salicilato	110	C: 64,19 H: 6,02 N: 6,60 Cl: 5,57 O: 17,60	64,01 6,13 6,64 5,47 17,66

10 ABR.



TABLA VII

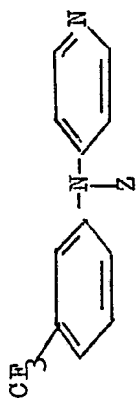


Z	Nº de Ejemplo	Sal	F de la Sal °C	Teoría %	Análisis Hallado %
$\begin{matrix} \text{CH}_2 & \text{CH}_2 & \text{CH}_2 & \text{CH}_2 & \text{CH}_2 & \text{CH}_2 \\ & & & & & \\ \text{CH} & -\text{CH} & -\text{CH} & -\text{N} & -\text{CH} & -\text{CH} \\ & 2 & 2 & & 2 & 2 \\ & & & & & \text{CH} \\ & & & & & 3 \end{matrix}$	32	Salicilato	144	C: 68,68 H: 6,67 N: 7,51 O: 17,15	68,79 7,06 7,40 16,54
$\begin{matrix} \text{CH}_2 & \text{CH}_2 & \text{CH}_2 & \text{CH}_2 & \text{CH}_2 & \text{CH}_2 \\ & & & & & \\ \text{CH} & -\text{CH} & -\text{CH} & -\text{N} & -\text{CH} & -\text{CH} \\ & 2 & 2 & & 2 & 2 \end{matrix}$	33	Salicilato	170	C: 70,09 H: 6,89 N: 7,07 O: 16,25	70,08 6,96 7,07 16,25
$\begin{matrix} \text{CH}_2 & \text{CH}_2 & \text{CH}_2 & \text{CH}_2 & \text{CH}_2 & \text{CH}_2 \\ & & & & & \\ \text{CH} & -\text{CH} & -\text{CH} & -\text{N} & -\text{CH} & -\text{CH} \\ & 2 & 2 & & 2 & 2 \end{matrix}$	34	Salicilato	133	C: 67,86 H: 6,53 N: 6,98 O: 18,61	67,85 6,55 6,95 18,75

10



TABLA VIII.

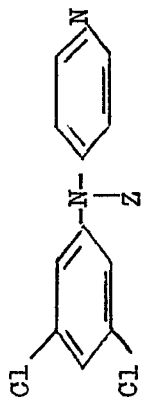


Z	Nº de Ejemplo	Sal	F de la Sal gC	Teoría %	Análisis Hallado %
$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	35	Salicilato	129	C: 62,65 H: 5,84 N: 8,12 F: 11,01	62,47 5,71 7,98 10,94
$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	36	Salicilato	75	C: 62,77 H: 5,72 N: 6,27 F: 8,51 O: 16,72	62,70 5,80 6,35 8,60
$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	37	Salicilato	153	C: 63,84 H: 6,28 N: 7,70 F: 10,44	63,89 6,30 7,82 10,32
$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	38	Salicilato	110	C: 62,77 H: 5,72 N: 6,21 F: 8,51	62,61 5,80 6,44 8,68
$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	39	diclorhidrato	234	C: 55 H: 6,29 N: 8,74 Cl: 14,76 F: 11,86	54,85 6,15 8,59 14,52 11,63

10

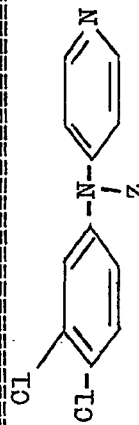


TABLA IX



Z	Nº de Ejemplo	Sal	Punto de fusión de la sal °C	Teoría %	Análisis Hallado %
CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 N O	40	salicilato	135	C: 59,81 H: 5,17 N: 6,54 Cl: 11,03 O: 17,43	59,73 5,06 6,68 10,88 17,61
CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 N O	41	maleato	108	C: 52,94 H: 5,10 N: 6,86 Cl: 11,57 O: 23,51	52,82 5,12 6,90 11,60 23,40
CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 N O OH CH_3	42	salicilato	150	C: 60,89 H: 5,56 N: 6,26 Cl: 10,57 O: 16,70	60,70 5,60 6,40 10,30 16,80

TABLA X



CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 N O	43	disalicilato	162	C: 59,81 H: 5,17 N: 6,54 Cl: 11,03	59,38 5,36 6,25 10,72
---	----	--------------	-----	---	--------------------------------



10



El ejemplo que sigue ilustra la preparación de los compuestos de fórmula I según la invención, en la que Y. representa 1 átomo de oxígeno, compuestos designados por el nombre de N¹-[3'-(N-morfolino)-3'-oxo-propil]-4-anilino-piridinas.

EJEMPLOS 44 A 49

N¹-[3'-(N-morfolino)-3'-oxo-propil]-N¹(3'-clorofenil)-4-amino-piridina (ejemplo 44) y análogos.

10. a) Preparación del 3-[N(3'-clorofenil)-N-(4'-piridino)-amino]-propionitrilo, (nitrilo a).

En un matraz dotado de una buena agitación, se dispone 70 gr. de 4-(meta-cloro-anilino)-piridina en suspensión en 200 cm³ de acrilonitrilo en presencia de 4 gr. de resina Dowex 2 x Standard. Se calienta en reflujo durante 20 horas.

15. El producto, insoluble al principio, se solubiliza en el curso de la reacción. Por refrigeración, el producto se cristaliza en el medio de reacción. Se hace cristalizar después de la eliminación de la resina por filtración. Se obtiene un primer chorro muy puro de 55 gr., punto de fusión = 120°C

20. (tubo capilar), las aguas madres se evaporan en seco por vacío y el residuo se recrystaliza en el benceno. Se obtiene un segundo chorro de 25 gr., punto de fusión = 120°C. El rendimiento es del orden del 90%.

Como se puede recargar el producto sobre las aguas

25. madres -lo que ayuda a la solubilización al comienzo y aumenta la velocidad de la reacción- se puede considerar que, en varias operaciones, el rendimiento se aproxima al 100%.

Del mismo modo, partiendo de las 4-anilino-piridinas correspondientes, se prepara las siguientes sustancias

30. intermedias:



3- \int N-(3',5'-diclorofenil)-N-(4'-piridino)-amino \int propioni-
trilo; (nitrilo b)

Punto de fusión = 122°C (tubo capilar)

3- \int N-(3'-trifluorometil-fenil)-N-piridino)-amino \int -propioni-
trilo; (nitrilo c)

5.

Punto de fusión = 93°C (tubo capilar).

b) Preparación del ácido 3- \int N-(3',5'-dicloro-fenil)-
-N-(4'-piridino)-amino \int -propanóico clorhidrato

10. Se dispone 25 gr. de nitrilo b, descrito en a), en
50 cm³ de ácido clorhídrico a 50%. Se dispone la mezcla en re-
flujo durante 40 horas. Al refrigerarse, el clorhidrato del
amino-ácido formado se cristaliza. Se seca bajo vacío de 0,01 mm
de mercurio en presencia de sosa cáustica en pastillas, peso
30 gr. Se recristaliza en el isopropanol después de la filtra-
ción del cloruro de amonio; peso = 24 gr., punto de fusión =
15. 210°C (tubo capilar). Del mismo modo, partiendo de los corres-
pondientes nitrilos, se prepara las siguientes sustancias inter-
medias:

20. Acido 3- \int N-(3'-clorofenil)-N-(4'-piridino)-amino \int -propanóico,
clorhidrato; (ácido nº 1)

Punto de fusión = 110°C (tubo capilar)

Acido 3- \int N-3'-trifluorometilfenil)-4'-piridino)-amino \int - pro-
panóico, clorhidrato; (ácido nº 2)

Punto de fusión = 66°C (tubo capilar).

25. c) Preparación del N¹(3'-(N-morfolino)-3'-oxopropil \int -
-N¹- \int 3'-clorofenil \int -4-amino-piridina, salicilato

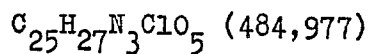
30. Se dispone 7,8 gr. del ácido nº 1, descrito en b),
en suspensión en 75 cm³ de cloruro de metileno y se añade
4,3 gr. de morfolina. Tiene lugar una solubilización comple-
ta. Entonces se introduce 5,3 gr. de dicitclohexil-carbodiimi-
da en solución en 25 cm³ de cloruro de metileno. Se forma un



precipitado de dicitclohexilurea. Se deja en reacción 24 horas, luego se filtra, se lava la solución clorometilénica con agua, se seca y se concentra en seco.

Queda una base aceitosa que se transforma en mono-salicilato.

Esta sal se cristaliza en el acetato de etilo.
Punto de fusión = 140°C (tubo capilar).

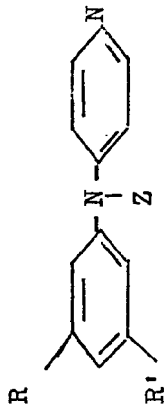


Análisis:

	C %	H %	N %	Cl %	O %
Teoría:	61,91	5,61	8,66	7,31	16,43
Hallado:	62,11	5,64	8,81	7,22	16,56

Operando de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 44, se ha preparado los compuestos representados en la Tabla XI siguiente, en la que se indica, además de la estructura de los compuestos, el punto de fusión de su sal, y los resultados de su análisis.

TABLA XI



Nº de Ejemplo	R	R'	Z	Sal	Punto de Fusión de la Sal °C	Teoría %	Análisis Hallado %
45	Cl	H		Salicilato	131	C: 63,34 H: 5,90 N: 8,21 Cl: 6,92 O: 15,62	63,25 5,92 8,16 6,84 15,69
46	Cl	Cl		Salicilato	162	C: 57,92 H: 4,86 N: 8,10 Cl: 13,67 O: 15,43	57,80 5,00 7,92 13,52 15,61
47	Cl	Cl		Clorhidrato monohidratado	178	C: 51,77 H: 5,66 N: 9,07 Cl: 22,98 O: 10,37	51,18 5,79 9,07 23,15 10,36
48	CF ₃	H		salicilato	158	C: 60,34 H: 5,06 N: 8,12 F: 11,01	60,15 4,90 8,01 10,88
49	CF ₃	H		Salicilato	130	C: 61,64 H: 5,54 N: 7,70 F: 10,44	61,46 5,65 7,86 10,28





Los compuestos según la invención presentan una actividad sobre el sistema nervioso central que ha sido puesta de manifiesto por los siguientes ensayos farmacológicos:

I - Propiedades psicótropas

5. A/ Estudio del comportamiento y determinación de la toxicidad aguda.

En el ensayo, los compuestos de la invención han sido inyectados por vía intravenosa a lotes de 3 ratones, aumentando progresivamente las dosis utilizadas (5, 10, 30, 60 y 100 mgr./kg. de peso corporal). La prueba permite apreciar, por un lado, la reacción de los animales reseñando una serie de caracteres (actividad espontánea, temblores, sensibilidad al tacto, al dolor, ataxia, exoftalmía) marcados de 0 a 8 ó de 4 a 8 según la reacción estudiada, y por otra parte, evaluar de una manera aproximada la DL₅₀.

Los resultados se dan en la tabla A que sigue y en la que se indica las dosis en mgr./kg. de peso corporal a las que aparece un efecto dado.

Las DL₅₀ de los compuestos estudiados se hallan próximas a los 80 mgr./kg. y alcanzan a veces los 110 mgr./kg. (compuestos de los ejemplos 3 y 40) y 125 mgr./kg. (ejemplos 11 y 28). Algunos compuestos son más tóxicos.

	El compuesto del ejemplo 39 tiene una DL ₅₀ = 25 mgr./Kg.
	" 47 " = 45 mgr./Kg.
25.	" 29 " = 45 mgr./Kg.

Los síntomas observados en el curso del estudio del comportamiento son muy discretos y no se producen, la mayor parte de las veces, más que a dosis fuertes e inmediatamente después de la inyección. No obstante, el aspecto global de la actividad de los diversos compuestos puede ser resumido así:



El compuesto del ejemplo 2 se revela ligeramente excitante lo mismo que los de los ejemplos 29 y 48.

El compuesto del ejemplo 3 provoca una excitación bastante clara (irritabilidad, fenómeno de Straub), así como los de los ejemplos 35, 37 y 42.

Por el contrario, los compuestos de los ejemplos 4, 46, 47 y 49 son muy ligeramente depresores, y los de los ejemplos 36, 40 y 45 no presentan más que una ligera o ninguna acción.

Ensayos de comportamiento y toxicidad

TABLA A

Compuestos de los Ejemplos

	2	3	4	30	40	29
Aspecto global del comportamiento						
DL ₅₀ en el ratón en mgr./kg. (intravenosa)	95	110	80	80	110	45
Actividad espontánea	→ a 60	→ a 100	↗ a 60		↗ a 100	↗ a 30 después de la inyección.
Irritabilidad sensibilidad al tacto		↗ a 30	↗ a 10	↗ a 30	↗ a 30	
Temblores/Convulsiones	↗ a 60	+ a 60	+ a 10	+ a 30	+ a 100	+ a 30 después de la inyección.
Ataxia		+ a 60	+ a 60		+ a 100	+ a 30 después de la inyección.
Exoftalmía	+ a 60					+ a 30 después de la inyección.
Fenómeno de Straub						+ a 30 después de la inyección.

10



TABLA A (Continuación)

Compuestos de los ejemplos	35	36	37	39	41	42
Aspecto global del comportamiento	Más o menos excitante	Medianamente activo	Excitante	Medianamente activo	Depresor	Más bien excitante.
DL ₅₀ en el ratón en mgr/kg. (intravenosa)	80	80	80	25	80	80
Actividad espontánea	ligera a 60				ligera a 10 a 30	ligera a 60
Irritabilidad, sensibilidad al tacto			↗ a 60			↗ a 30
Tamblores/convulsiones	+ a 60 después de la inyec.	+ a 60 después de la inyec.	+ a 60 después de la inyec.		+ a 30 después de la inyec.	+ a 60 después de la inyec.
Ataxia	+ a 30 después de la inyec.	+ a 30 después de la inyec.	+ a 60 después de la inyec.	+ a 30 después de la inyec.	+ a 30 después de la inyec.	+ a 60 después de la inyec.
Exoftalmía	+ a 60 después de la inyec.					
Fenómeno de Straub	+ a 60 después de la inyec.	+ a 60	+ a 60 después de la inyec.		+ a 60	+ a 60 después de la inyec.





TABLA A (Continuacion)

Compuestos de los ejemplos	45	46	47	48	49
Aspecto global del comportamiento	Aspecto depresor	Ligeramente depresor	Ligeramente depresor	Ligeramente depresor	Ligeramente depresor
DL ₅₀ en el ratón en mgr/kg. (intravenosa)	80	80	45	90	80
Actividad espontánea	↘ a 30 y 60	↘ a 60 después de la inyec.		ligeramente a 60 ↘	↘ a 60
Irritabilidad sensibilidad al tacto		↘ ligera a 60	ligeramente a 30 ↘	↗ a 60	↘ a 60
Temblores/convulsiones	+ a 30 y 60	+ a 30 después de la inyec.	+ a 30 después de la inyec.	+ a 60 después de la inyec.	+ a 60 después de la inyec.
Ataxia	+ a 60 después de la inyec.	+ a 30 después de la inyec.	+ a 30 después de la inyec.	+ a 60 después de la inyec.	+ a 60 después de la inyec.
Exoftalmía				+ a 60 después de la inyec.	
Fenómeno de Straub		+ a 60 después de la inyec.			



B/ Diferentes ensayos de exploración de la actividad psicotropa.

Los ensayos de exploración del sistema nervioso central han sido llevados a cabo sobre lotes de 10 ratones machos, representando las dosis inyectadas una fracción más o menos importante de la DL_{50} , según los ensayos.

Los resultados están expresados por el porcentaje de animales que reaccionan en función del tiempo. Están recapitulados en la tabla B siguiente marcados como sigue:

10. 0 = reacción nula
 ± = reacción dudosa
 + = reacción positiva.

Las flechas ↗ ó ↘ indican aumentos o disminuciones y la importancia del efecto en %.

15. 1) Se ha estudiado la actividad de nuevos compuestos según el ensayo de Rota-rod (TRIPOD J. y col.; Arch. Int. Pharmacodyn 1957, 112, 319):
el ensayo de la chimenea (Boissier J. R. y col.; Medicina Exper. 1960, 3, nº 1, 81);
20. y el ensayo de la tracción (Courvoissier S., J. Clin. Exp. Psychopath. 1956, 17, 25 - 37).

Los compuestos de acuerdo con la invención que han resultado ser interesantes en esta selección han sido ensayados seguidamente en las siguientes pruebas.

25. 2) Potencialización o antagonismo de la narcosis debida a los barbitúricos.

Para poner de manifiesto una potencialización, se inyecta el barbitúrico (pentobarbital) por vía intraperitoneal a dosis que provocan un sueño de corta duración, comprendidas entre 40 y 50 mgr./kg. según los lotes de ratones,



15 minutos, 30 minutos ó 45 minutos después de la sustancia estudiada. Para estudiar el antagonismo, se inyecta una dosis de 55 mgr./kg. de pentiobarbital que hace que duerman todos los animales.

5. El criterio de sueño es la pérdida del reflejo de levantamiento, se anota la duración del sueño. Los resultados estan expresados por el porcentaje de animales dormidos en función del tiempo.

La mayor parte de los compuestos estudiados se revelan inactivos en lo que respecta a la potencialización o al antagonismo del sueño barbitúrico. No obstante, los compuestos de los ejemplos 3, 4 y 35 potencializan claramente la narcosis, siendo el del ejemplo 35 el más activo a la dosis de 40 mgr./kg.

15. 3) Potencialización de la narcosis al cloral.

El método adoptado es el descrito por BUCHEL L. y col. (Thérapie 1962, XVII, 1053 - 1094). El hidrato de cloral se administra a lotes de 10 ratones, a la dosis de 325 mgr./Kg. por vía intraperitoneal (que provoca el sueño de todos los animales testigo), 15 ó 20 minutos después de la administración del compuesto en ensayo, por vía intraperitoneal. Se anota el tiempo de sueño como para la narcosis con el pentiobarbital y se expresa los resultados en porcentaje de animales dormidos en función del tiempo.

25. Los resultados de este ensayo confirman los obtenidos con el ensayo de potencialización de la narcosis con el pentiobarbital . Los compuestos de los ejemplos 3 y 4 son activos para potencializar la narcosis.



4) Potencialización o antagonismo con relación al pentetrazol.

De 30 a 45 minutos después de la administración del producto estudiado, se suministra el pentetrazol por vía intravenosa a una dosis convulsiva no mortal (30 a 45 mgr./kg) cuando se persigue una potencialización, o una dosis letal próxima al 100% (60 mgr./kg.) si se desea poner de manifiesto una acción antagonista. Los resultados comprenden 3 porcentajes: % de temblores, % de crisis y % de muertos.

10. Ningún compuesto según la invención no antagoniza, pero la mayor parte potencializan los efectos del pentetrazol, siendo la acción clara para los compuestos de los ejemplos 3, 35, 42, 44 y siendo el compuesto más activo el del ejemplo 4.

5) Actividad por actografía.

15. El método consiste en registrar el número de pasadas de un animal por delante de 2 rayos luminosos perpendiculares. Se introducen ratones aislados o en grupos de 2 en jaulas de actividad del tipo Dews después de la inyección intravenosa de los productos estudiados.

20. Se mide la actividad después de 5 minutos, 10 minutos y 15 minutos. Se expresa los resultados en porcentaje de aumento o de disminución de actividad con relación a los testigos.

25. Los compuestos de acuerdo con la invención disminuyen, en general, la actividad medida por actografía. Al $1/4$ de la DL_{50} por vía intravenosa, la disminución de actividad es del orden del 30% de la actividad de base, por término medio.

30. Los compuestos más activos son los de los ejemplos 3, 4 y 40, y el del ejemplo 35, para el que la actividad dis-



minuye un 50% durante los 5 primeros minutos.

6) Acción antianfetamina, medida por actografía.

Esta actividad ha sido apreciada por actografía.

Los ratones reciben por vía sub-cutánea tartrato de D-anfetamina a la dosis de 10 mgr./kg. Al mismo tiempo se administra por vía IV. la preparación ensayada a los animales tratados, o el disolvente a los testigos. La actividad de los ratones se mide con el actímetro después de 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, habiéndose efectuado la inyección 15 ó 10. 30 minutos antes del tiempo 0 de medida.

Los nuevos compuestos antagonizan más o menos la acción de la anfetamina sobre la actividad medida por actografía. Los resultados son prácticamente paralelos a los obtenidos por el ensayo de la actividad por actografía. Los 15. compuestos más activos son los de los ejemplos 3, 4 y 35.

7) Potencialización de la toxicidad de la anfetamina en los ratones agrupados.

Se crea la agitación por inyección I.P. de 15 mgr/kg. de tartrato de d-anfetamina a lotes de 10 ratones agrupados. 20. Un cuarto de hora después, el compuesto del ejemplo 2 se inyecta por vía I.V. a la dosis de 30 mgr./kg. Se anota el número de muertos después de 8 y 24 horas.

La toxicidad de grupo de la anfetamina es potencializada claramente por el compuesto del ejemplo 30 a la dosis 25. de 20 mgr./kg. y ligeramente por el compuesto del ejemplo 2 a la dosis de 30 mgr./kg. Los compuestos de los ejemplos 38, 40 y 44 son igualmente activos.

8) Acción anti-reserpina.

Ratones de aproximadamente 20 gr. reciben por vía 30. I.P. una inyección de 3 mgr./kg. de reserpina. 16 horas más



tarde, se administra el compuesto en ensayo por vía intravenosa a la dosis de 30 mgr./kg. y se compara la actividad con la obtenida con la imipramina administrada por hueso a la dosis de 10 mgr/kg.

5. Se aprecia con relación a los testigos simplemente reserpinados:

- 1) La actividad por actografía.
- 2) El grado de ptosis.
- 3) La temperatura central.

10. Los compuestos de los ejemplos 2 y 35 no son muy activos más que a dosis reducida (1/10 de la DL₅₀); pero la actividad anti-reserpina no se revela más que a fuerte dosis para los compuestos de los ejemplos 3, 4 y 44. El compuesto del ejemplo 35 es activo tanto sobre la temperatura como sobre la ptosis.

15. 9) Acción anticataléptica.

Se practica el ensayo en la rata que recibe por vía I.P., 15 mgr/kg. de proclorpemacina (Témentil). El estado cataléptico se establece según se comprueba por el crecimiento de las patas homolaterales. El compuesto en ensayo se inyecta a la dosis de 100 mgr./kg. por vía intraperitoneal. Los efectos se comparan a los de la anfetamina.

Los compuestos de los ejemplos 2, 35 y 41 tienen una acción anti-cataléptica bastante clara.

20. 10) Potencialización de la toxicidad de la yohimbina.

Una hora después de la administración de los productos en estudio por vía oral a ratones machos de un peso medio de 20 gr. los mismos reciben 30 mgr./kg. por vía subcutánea de yohimbina. Se deja los ratones agrupados por 10.



Al día siguiente por la mañana se anota la mortalidad. Se expresa los resultados en % de mortalidad. Este ensayo está destinado a poner de manifiesto la actividad antidepresiva.

- Los productos más interesantes a este respecto son
5. los compuestos de los ejemplos 7, 24 y 34, siendo más baja la actividad para los de los ejemplos 37, 35 y 45.

11) Ensayo antitremorina.

- La tremorina (1,4-dipirrolidino-2-butina) se administra a la dosis de 30 mgr./kg. por vía intraperitoneal, 20
10. minutos después los productos a estudiar inyectados por vía intravenosa a lotes de 5 ratones. Se aprecia con relación a los testigos que no han recibido más que la tremorina, la importancia de la salivación y de los temblores, 15 minutos, 30 minutos y 60 minutos después de la inyección de la tremo-
 15. rina con ayuda de una cotación por cruz (0 a 5 + para los temblores y 0 a 4 + para la salivación).

- La mayor parte de los compuestos según la invención antagonizan los temblores provocados por la tremorina, siendo más discreta la acción antagonista sobre la saliva-
20. ción.

Los compuestos de los ejemplos 29, 30, 35, 36, 38, 41 y 45 antagonizan fuertemente los temblores y tienen una clara acción sobre la salivación.

Resultados de los ensayos de la actividad psicótrope

TABLA B

Compuestos de los ejemplos	DL ₅₀ en mgr./kg. vía I.V. ratones	Dosis administradas para los ensayos mgr./kg.	Potencialización de narcosis al cloral	Potencialización de narcosis, al pentobarbital	Potencialización de narcosis al cloral	Potencialización del pentetrazol	Actividad por actografía	Acción anti- anfetamina.
2	95	30	±	±	±	++	↘ a 30mg/kg	±
3	110	30	++	± a 40mg/kg	++	± a 40mg/kg	↘ a 20mg/kg	↘ (-50%) a 20 mg/kg.
4	80	30	++	++	++	++	↘ 70% a 30 mg/kg	+ a 10 y 20mg/kg
7								
24								
29	45	15	0	0	0	0		0
30	80	30	±	±	++	++	0	0
34								
35	80	30	± a 30mg/kg	± a 40mg/kg	0	+	↘ ++ a 20mg/kg	++ a 20mg/kg
36	80	30	0	0	0	±	↘ + a 20mg/kg	+ a 20mg/kg.
37	80	30	0	0	0	+	↘ ± a 20mg/kg	± a 20mg/kg
38	50	15	0	0	0	±	↘ ± a 10mg/kg	0 a 10mg/kg
40	110	30	± a 40mg/kg	± a 40mg/kg	0	++ a 40mg/kg	↘ a 20mg/kg	± a 20mg/kg
41	80	30	±	±	±	0	↘ + a 20mg/kg	± a 20mg/kg
42	80	30	±	±	±	++	↘ + a 20mg/kg	± a 20mg/kg
44	80	30	± a 40mg/kg	± a 40mg/kg	±	++	↘ ± a 5mg/kg	±
45	80	30	0	0	±	±		0





TABLA B (Continuación)

Compuestos de los ejemplos	Toxicidad del grupo de la amfetamina	Acción anti-reserpina	Acción anti-cataléptica	Potencialización de toxicidad de yohimbina	Acción anti-tremorina
2	+	++ a 10mg/kg	++ a 100mg/kg	++	Salivación 0 temblores ++
3	± a 25mg/kg	0 a 10mg/kg ++ a 50mg/kg	0 a 50mg/kg	0	
4		0 a 20mg/kg ++ a 40mg/kg	+ a 100mg/kg	++	salivación 0 temblores ++
7		0		++ a 60mg/kg por os ++ a 60mg/kg por os 0 (a 30mg/kg)	salivación + temblores ++
24			0 a 70mg/kg		salivación + temblores ++
29					
30	++ a 20mg/kg				
34					
35		++ a 10mg/kg		++ a 80mg/kg + a 60mg/kg	salivación + temblores ++
36				0 a 60mg/kg	salivación + temblores ++
37				+ a 60mg/kg	salivación ± temblores +
38	+ a 15mg/kg		0 a 50mg/kg		salivación + temblores ±
40	+ a 20mg/kg	0	0 a ±	0	salivación ++ temblores ±
41		0 a 20mg/kg	++ a 80mg/kg	0	salivación + temblores ++
42				0	salivación ++ temblores +
44	+ a 20mg/kg	+ a 40mg/kg	± a 80mg/kg		salivación + temblores ++
45		±	++ a 80mg/kg	+ a 60mg/kg	salivación + temblores ++



En conclusión del estudio de la actividad psicótropa de los compuestos de la invención, éstos disminuyen la actividad normal de los animales (actografía) y la de los animales excitados (tratados con la anfetamina). A pesar de esta acción depresiva sobre la actividad, los productos ensa-

5. yados no potencializan más que ligeramente los efectos de los barbitúricos. Por el contrario, posee la propiedad de potencializar los efectos del pentetrazol.

Estas acciones paradójicas (depresores nerviosos y excitantes del tipo pentetrazol) están confirmadas por el estudio de la acción antidepressiva de los compuestos de la invención. Los compuestos son anticatalépticos; el ensayo con la yohimbina demuestra una potencialización de los efectos centrales de la nor-adrenalina; el ensayo anti-tremorina

10. permite apreciar una cierta acción anticolinérgica central.

La tabla C dada a continuación permite comparar las actividades de 6 compuestos según la invención (ejemplos según los diferentes ensayos utilizados. Para cada ensayo, se ha atribuido a los compuestos en coeficiente comprendido entre

15. 0 y 7, que indica la intensidad de la acción.

Se comprueba que el compuesto del ejemplo 2 se comporta como un antidepressor ligero; el del ejemplo 40 como un ligero tranquilizante. Por el contrario, el compuesto del ejemplo 44 es más o menos excitante. Los compuestos de los ejemplos

20. 3, 4 y 35 presentan de manera muy clara la acción paradójica indicada más arriba (depresores en lo que respecta a la acción sobre la actividad, la acción antianfetamina y la potencialización del sueño barbitúrico; excitantes en lo que respecta a la potencialización de los efectos del cardiazol). Tienen igualmente una acción anti-reserpina.

25. 30.

TABLA C

Actividades comparadas de 6 derivados de la 4-anilino-piridina según los diferentes ensayos utilizados.

EJEMPLOS	2	4	3	40	44	35
Ensayos utilizados						
Actografía	4	4	6	7	2	5
Potencialización del pen-tetrazol: Acción sobre el % de crisis	1	7	5	2	5	5
Potencialización del Len-tetrazol: Acción sobre el % de muertos	4	5	2	4	1	7
Potencialización de la narcosis barbitúrica	2	6	6	2	2	7
Acción antianfetamina	2	6	7	3	1	6
Acción anti-reserpine	7 a dosis baja 0 a dosis fuerte	4 a dosis fuerte	3 a dosis fuerte	0	2 a dosis fuerte	6 a dosis baja 0 a dosis fuerte
Acción anticataléptica	4	2	0	0	1	5
Ensayo de clasificación farmacológica del producto, según el aspecto global de la actividad	anti-depresor	-	-	ligero tranquili- zante	más o me- nos excitan- te	-

10





II - Ensayo de puesta de manifiesto de una acción ansiolítica.

5. En ensayo denominado "de la toma de alimento" ha sido sugerido por los trabajos de STOLERMAN I.P. (Nature, 1967, 215, 1518-9) y de JANSSEN (J. of Pharmacol. 1961, 13, 513-530).

10. En las ratas condicionadas a no tomar su alimento más que durante un tiempo limitado cada día, se ha puesto de manifiesto que diversos tranquilizantes, neurolépticos o ansiolíticos administrados a dosis ligeras no depresivas, provocaban en comparación con animales testigo normales, un aumento de la toma de alimento durante el período limitado de alimentación.

15. Ratas que pesan al comienzo de 110 a 130 gr. son condicionadas a no tomar su alimento más que durante 2 horas cada día, pero disponen de bebida sin restricción.

Un período de condicionamiento de por lo menos 15 días es necesario antes de cualquier experimentación.

20. El día del ensayo, los animales, repartidos en lotes de 5 animales, son pesados justamente antes de la administración del compuesto en ensayo, administrándose éste por vía oral, en suspensión en goma arábica a 5% en la disolución fisiológica, 1 hora antes del comienzo del suministro de alimento. Durante esta hora, los animales tienen bebida a su disposición. Seguidamente, durante 2 horas, reciben su alimento y pasado este tiempo se pesan. Se calcula la ganancia de peso y se expresa los resultados en % de aumento o de disminución de la toma de alimento, con relación a los animales testigo.

30. En comparación con los compuestos de los ejemplos



2 y 4, se ha estudiado el efecto de sustancias ansiolíticas de referencia, e igualmente la acción de la anfetamina, conocidas por sus efectos anorexígeno y ansiógeno.

Para los ansiolíticos de referencia se ha notado efectivamente un aumento de la toma de alimento con relación a los testigos, a bajas dosis no depresivas; el efecto aumenta, disminuyendo luego, por aumento progresivo de la dosis.

Lo mismo sucede con los compuestos de los ejemplos 2 y 4, pareciendo este último un poco más activo.

Los resultados se dan en la Tabla D que sigue.

TABLA D

Estudio de los compuestos de los ejemplos 2 y 4 y de productos de referencia sobre el ensayo de la toma de alimento en la rata macho Charles River (administración por vía oral) en suspensión en una solución de goma arábica a 5% en la disolución fisiológica.

Productos	% de aumento o de disminución de la toma de alimento con relación a la de los testigos.										
	0,1	0,2	0,5	1	2	5	10	20/25	40/50	100	200
Dosis en mg/kg =											
Librium					+ 34%	+ 40,5%	+ 85,5%	+ 61,5%	+ 31%		
Equanil								+ 42,5%	+ 47,5%	+ 62%	+ 16,5%
Valium						+ 47%	+ 40,5%	+ 4%			
Anfetamina				- 12%	- 48,5%	- 69%	- 85%				
Largactil	- 5,5%	+ 23%	+ 52%	- 4%	- 9,5%	- 22,5%	- 67,5%	- 100%			
Compuesto de la Inven- ción - Ejemplo 2					+ 64%	+ 44,5%	+ 74%	0	- 14%		
Compuesto de la Inven- ción - Ejemplo 4					+ 11,5%	+ 30,5%	+ 40,5%				





Los compuestos de la invención están pués dotados de actividad sobre el sistema nervioso central, que permiten darles indicaciones terapéuticas como agentes ansiolíticos muy interesantes.

5. III - Acción antiinflamatoria.

Se ha apreciado la actividad antiinflamatoria en la rata por 3 métodos diferentes.

A) Edema de la pata al caolín.

El método se deriva del propuesto por S. GARCET
10. (Thérapie, 1958, 13, p. 549-555).

Se inyecta 0,15 ml de una suspensión de caolín a 10% en la disolución de CLNa a 9 p. 1000 en el cojín plantar de la pata posterior izquierda de ratas machos de 130 a 150 gr. Los animales repartidos en lotes de 8 a 10 ratas
15. son tratados 3 horas después de la inyección del caolín de la siguiente manera:

- Lote testigo: inyección intraperitoneal de disolución de CLNa a 9 p. 1000 a la dosis de 1 ml/100 gr.

- Lote tratado por la fenilbutazona : inyección
20. del producto en I.P. a la dosis de 100 mgr/kg. en suspensión en la disolución de CLNa a 9 p. 1000 + 1% de carboximetilcelulosa.

- Lotes tratados por las sustancias a ensayar :
inyección intraperitoneal de soluciones a concentración adecuada bajo un volumen de 1 ml/100 gr.
25.

Se mide el volúmen de la pata derecha que sirve de referencia y el de la pata tratada por el agente antiinflamatorio en el momento de la administración de las sustancias, luego 2 horas, 4 horas y 24 horas después. Se efectúa la medida
30. con ayuda de un fetismógrafo. Se calcula en cada lote, el % medio de inflamación de las patas inyectadas de caolín con



relación a las patas no inyectadas. Se expresa al fin para los lotes tratados el porcentaje de inhibición de la inflamación bajo la influencia de las sustancias estudiadas en comparación con el lote testigo.

5. b) Edema de la pata a la carragenina.

El método utilizado ha sido preconizado por WINTER C. A., RISLEY E. A., y NUSS G.W. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1962, III, p. 544-547).

10. Lotes de 8 ratas idénticas a las anteriores son tratados del siguiente modo:

- Lote testigo: inyección de una solución de CLNa a 9 p. 1000 por vía intraperitoneal a razón de 1 ml/100gr.

15. - Lote tratado por la fenilbutazona: administración por hueso a la dosis de 100 mgr./kg. (1 ml/100 gr) de una suspensión de fenilbutazona en la carboximetilcelulosa a 1%.

20. - Lotes tratados por los compuestos a ensayar: inyección por vía intraperitoneal de soluciones de los productos a concentraciones tales que el volumen inyectado sea de 1 ml/100 gr.

25. Una hora después de la fenilbutazona o inmediatamente después de la inyección de los productos a ensayar, se inyecta 0,05 ml de una suspensión de carragenina a 1% en el suero fisiológico bajo la cara plantar de la pata posterior izquierda de las ratas.

El volumen de las patas se mide en las mismas condiciones que en el ensayo anterior y se expresa el % de inhibición de la inflamación 3 veces, en el curso de las 24 horas que siguen a la administración del agente inflamatorio.



c) Edema de la pata a la serotonina.

Este ensayo que tiene por objeto precisar el origen de la acción antiinflamatoria, está inspirado en los trabajos de PARRAT y WEST (Brit. J. Pharmacol. 1958, 13, 65) y de SFONE y col. (J. Pharmacol. Experimental. Therap. 1961, 131, 73). Lotes de 6 ratas machos reciben, por vía intraperitoneal el compuesto en ensayo o el producto de referencia : Largactil, a la dosis de 6 mgr./kg. Se inyecta, 30 minutos después, en la pata trasera izquierda, 0,05 ml. de una solución de serotonina creatina sulfato que contiene 12 mgr. de serotonina. Se efectua las lecturas 30 minutos, 1 h. y 3 h. después de la inyección de serotonina. Los resultados están expresados en % de inhibición de la inflamación con relación a los testigos.

15. Resultados de los ensayos de la actividad antiinflamatoria.

Según el ensayo del edema de la pata al caolín, los compuestos de los ejemplos 7 y 11 presentan una clara actividad antiinflamatoria a la dosis de 20 a 30 mgr./kg; los compuestos de los ejemplos 24, 3, 31 y 40 presentan una actividad más débil.

El ensayo del edema a la carragenina permite confirmar la acción antiinflamatoria del compuesto del ejemplo 7; el del ejemplo 40 inhibe de una manera clara, a la dosis de 100 mgr./kg, el proceso inflamatorio. (Los efectos de este último producto son tan importantes como los de la fenilbutazona, administrada por hueso a la dosis de 100 mgr./kg).

Según el ensayo del edema a la serotonina, el compuesto del ejemplo 11, a la dosis de 30 mgr./kg. por vía I.P. inhibe en más del 50% la inflamación y posee una



actividad comparable a la de la cloropromacina administrada a la dosis de 6 mgr/kg. Los compuestos de los ejemplos 2 y 7 presentan igualmente una clara actividad. (Hay que tener en cuenta que la fenilbutazona no tiene acción sobre la inflamación provocada por la serotonina).

5. Los compuestos según la invención presentan pues un gran interés como agentes antiinflamatorios, y en particular los de los ejemplos 7 y 11.

10. Los compuestos según la invención pueden ser administrados para el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central, por vía oral o parenteral, bajo las formas farmacéuticas habituales y principalmente bajo forma de comprimidos, cápsulas, soluciones y suspensiones.

15. La invención se refiere igualmente a las composiciones farmacéuticas que contienen uno por lo menos de los compuestos de fórmula I como ingrediente activo, incorporado en un excipiente farmacéutico apropiado.

20. La fórmula indicada a continuación constituye un ejemplo de fórmula de comprimido dosificado a 20 mgr. de sustancia activa.

Compuesto del ejemplo 2 (bajo forma de salicilato)	20 mg.
Polivinilpirrolidona	9,5 mg.
Almidón de maíz	48 mg.
Fosfato bicálcico	100,15mg.
25. Talco	9,5 mg.
Estearato de magnesio	2,85mg.
	<hr/>
	190 mg.

Alcohol absoluto farmacéutico q. s.

Estudio clínico

30. El compuesto del ejemplo 2 ha sido objeto de una experimentación clínica y ha sido administrado en varios



casos de depresiones ansiosas. Los enfermos reciben de 3 a 6 comprimidos por día, dosificados a 20 mgr. de compuesto activo.

Se dá a continuación los resultados obtenidos en

5. el tratamiento de 6 casos particulares.

1er. Caso - Sr. M..... 23 años

Hospitalizado en Enero 1967

Diagnóstico : Síndrome depresivo y ansioso sobre fondo neurótico.

10. Tratamiento: Duración total: 4 semanas.

Posología: Primeramente 3 comprimidos por día, luego 5 comprimidos por día.

11º día: Mejora muy clara.

El día 28: El enfermo es considerado como normalizado, desde

15. luego, sigue siendo un neurótico. Se considera una salida muy próxima.

2º Caso - Sra. D..... F., 48 años

Diagnóstico: Depresión ansiosa.

Tratamiento: 4 comprimidos por día. Al cabo de 4 días mejora

20. el estado de la enferma. Queda curada al cabo de una semana y sale al cabo de 15 días.

3er. caso - Sra. A..... D., 34 años

Diagnóstico: Neurosis ansio-fóbica.

E.E.G. trazado rápido sin signos específicos.

25. Tratamiento: 5 cp/día.

Al cabo de 15 días se consigue un excelente resultado. El enfermo sale.

E. E. G. normal, sin ningún signo especial.

4º caso - Srta. B.....A., 23 años

30. Diagnóstico: Falta de madurez afectiva que se manifiesta por



enuresia y encopresia.

Tratamiento: 4 cp/día durante 15 días.

Sale el 15º día, considerada como curada.

5º caso - Sra. C..... S., 43 años

5. Diagnóstico: Estado depresivo con intento de suicidio.

E. E. G.: normal.

Tratamiento: 6 cp/día durante seis semanas.

Sale al cabo de dos meses. Estado muy satisfactorio (E.E.G. siempre normal).

10. 6º caso - Sr. D..... C., 31 años.

Diagnóstico: Estado depresivo ansioso con intento de suicidio.

Tratamiento: Tres comprimidos, luego 4, luego 5, luego 6 por día.

10 días después: reactivación de los problemas conflictuales.

15. El 25º día: clara mejoría.

Sale al cabo de dos meses de hospitalización.

Se ha procedido a una segunda experimentación clínica del compuesto del ejemplo 2, administrado a la misma posología que para la primera serie de ensayos clínicos antes

20. citados.

Esta experimentación exploratoria ha sido llevada a cabo durante un año y medio en tres servicios hospitalarios diferentes, sobre 100 enfermos exactamente. Se trataba siempre de casos serios. Unos sufrían trastornos neuróticos (47%):
25. neurosis ansiosa, depresiva, fóbica, etc., los otros presentaban un estado psicótico (esquizofrenia, delirio crónico, estado melancólico, etc...).

Esta experimentación ha demostrado que el compuesto de la invención es un producto activo y bien tolerado. Actúa
30. como un ansiolítico, dotado también de propiedades antidepre-



sivas en los neuróticos.

Ha dado sobre los 100 enfermos tratados, resultados del mismo orden:

Sea: 60% de buenos resultados en las neurosis graves.

5. Esta proporción asciende a 71% si se excluye las depresiones. Se entiende por "buenos resultados" la curación completa o una mejoría muy grande.

10. El compuesto estudiado es menos activo en las psicosis en general; las depresiones atípicas parecen ser una excepción.

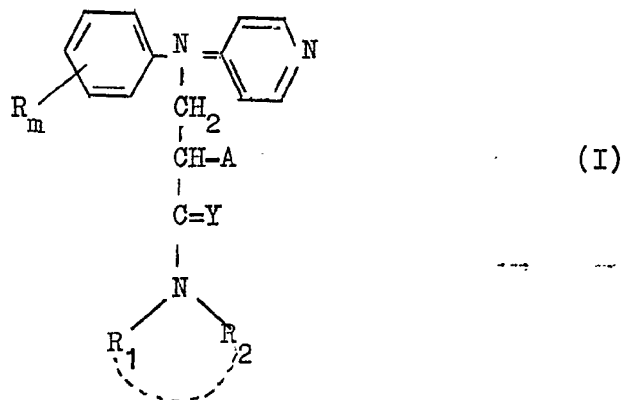
15. Los resultados de esta experimentación clínica demuestran que los compuestos de la invención que tienen la estructura definida más arriba pueden ser utilizados con éxito en el tratamiento de los estados depresivos y ansiosos.

N O T A

20. La Patente de Invención, que se solicita, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 4-ANILINO-PIRIDINAS-N-SUSTITUIDAS", con Prioridad de las demandas de Patentes en Gran Bretaña núms. 17.338, de fecha 14 de Abril de 1967 y 54.969, de fecha 4 de Diciembre de 1967, según las características esenciales de las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

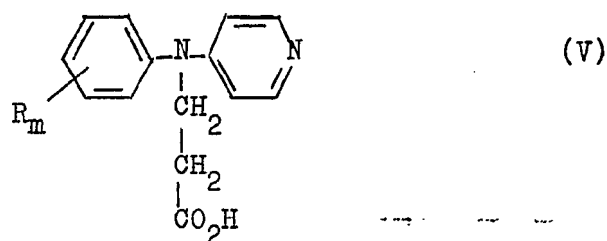
25. 1ª.- Procedimiento de preparación de 4-anilino-piridinas N-sustituídas, de fórmula general I :



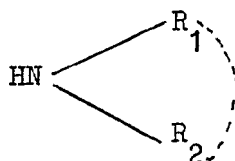
- en la que R representa un átomo de hidrógeno, de halógeno, en particular el cloro, un radical alquilo inferior preferentemente de C_1 a C_4 , un grupo trifluorometilo, un grupo nitro, amino primario, secundario o terciario, un grupo acilo inferior preferentemente de C_1 a C_4 , un grupo carboxi, carbalcoxi, carboxamido y nitrilo; "m" es un número entero comprendido entre 1 y 3 y representa el número de sustituyentes; R que pueden ocupar, sobre los vértices del núcleo fenilo, las posiciones orto, meta y para; A es un átomo de hidrógeno, un radical metilo; Y representa dos átomos de hidrógeno (H_2); R_1 representa un radical alquilo en C_1 a C_4 ; R_2 representa un radical alquilo en C_1 a C_4 , idéntico a R_1 o diferente, un radical heterociclo-metilo, preferentemente alfa-furil-metilo; y R_1 y R_2 considerados juntos pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están ligados, un heterociclo con 5 ó 6 anillos que pueden contener otro heteroátomo tal como el oxígeno o el nitrógeno, siendo este heterociclo preferentemente el grupo morfolino, sustituido o sin sustituir, estando caracterizado dicho procedimiento preferentemente porque se hace reaccionar una
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.



en la que R y "m" están definidas como antes; se hidroliza seguidamente el nitrilo de fórmula IV en el ácido carboxílico correspondiente de fórmula V :



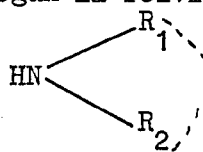
5. por último se condensa el compuesto de fórmula V con una amina de fórmula:



en la que R₁ y R₂ están definidas como en la reivindicación 1^a, para obtener el compuesto de fórmula I en la que Y re-

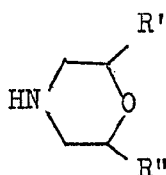
10. presenta un átomo de oxígeno.

4^a.- Procedimiento de preparación de 4-anilino-piridinas N-sustituídas, según la reivindicación 3^a, caracterizado porque la amina



es una morfolina

15. de fórmula:



en la que R' y R'' representan cada una un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

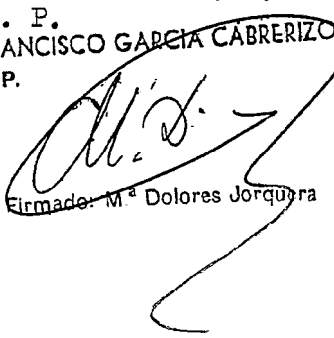


5ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 4-ANILINO-
PIRIDINAS N-SUSTITUIDAS.

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de cincuenta y dos hojas, escritas a
5. máquina por una sola cara.

Madrid, 10 ABR. 1968

LABORATOIRES TORAUDE
P. P.
FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P. P.


Firmado: M.ª Dolores Jorquera